

Το όψιμο ισχαιμικό preconditioning μειώνει τη βλάβη του νωτιαίου μυελού μετά από αποκλεισμό της κατιούσας θωρακικής αορτής

Ι.Κ. Τούμπουλης,¹
Κ.Ε. Αναγνωστόπουλος,¹
Β.Δ. Μαθιάμου-Μήτση²

¹Καρδιοχειρουργική Κλινική, ²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

ΣΚΟΠΟΣ Το ισχαιμικό preconditioning έχει βρεθεί ότι προστατεύει διάφορα όργανα από μια επόμενη μεγαλύτερη ισχαιμία. Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε εάν το όψιμο ισχαιμικό preconditioning μειώνει τη βλάβη του νωτιαίου μυελού μετά από αποκλεισμό της κατιούσας θωρακικής αορτής. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Χρησιμοποιήθηκαν 24 χοίροι βάρους 27-30 kg. Τα πειραματόζωα χωρίστηκαν τυχαία σε τέσσερις ομάδες. Στην ομάδα I (n=4), τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε ψευδή επέμβαση, στην ομάδα II (n=4) σε αποκλεισμό της αορτής για 20 min, στην ομάδα III (n=8) σε αποκλεισμό για 35 min και στην ομάδα IV (n=8) σε αποκλεισμό για 20 min και μετά από 48 ώρες σε αποκλεισμό για 35 min (όψιμο preconditioning). Ο αποκλεισμός της αορτής επιτεύχθηκε με δύο μπαλόνια αποκλεισμού της αορτής, που τοποθετήθηκαν υπό ακτινοσκόπηση στο θ_6 - θ_8 διάστημα και στο διχασμό της αορτής. Η νευρολογική εκτίμηση έγινε σύμφωνα με την κλίμακα του Tarlov (0-4) στις 24, 48 και 120 ώρες. Οι οσφυϊκές μοίρες των νωτιαίων μυελών εξετάστηκαν ιστολογικά με χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης στις 120 ώρες και έγινε καταμέτρηση των νευρώνων και εκτίμηση του βαθμού της φλεγμονής (0-4, 4: καθόλου φλεγμονή). Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Kruskal-Wallis. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η ομάδα IV εμφάνιζε καλύτερη νευρολογική κατάσταση στις 24, 48 και 120 ώρες σε σχέση με την ομάδα III ($P<0,001$), αν και στις 120 ώρες μετά το πείραμα η νευρολογική κατάσταση των πειραματόζωων της ομάδας IV ήταν χειρότερη από αυτή που είχαν στις 24 ώρες ($P=0,014$). Οι ιστολογικές αλλοιώσεις συμβάδισαν με τη νευρολογική κατάσταση και οι περισσότερες αλλοιώσεις βρέθηκαν στα πειραματόζωα της ομάδας III (αριθμός νευρώνων $P<0,001$ και βαθμός φλεγμονής $P<0,001$). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Το ισχαιμικό preconditioning (όψιμη φάση 48 ώρες μετά τον πρώτο αποκλεισμό) μειώνει τη βλάβη του νωτιαίου μυελού μετά από αποκλεισμό της θωρακικής αορτής, όπως προκύπτει από την κλίμακα του Tarlov και την ιστολογική εξέταση.

Late ischemic preconditioning reduces spinal cord injury after descending thoracic aortic occlusion

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανεύρυσμα
Αποκλεισμός αορτής
Ισχαιμία
Νωτιαίος μυελός
Preconditioning

Οι επεμβάσεις που απαιτούν αποκλεισμό της αορτής έχουν ως αποτέλεσμα ισχαιμία στα περιφερικά όργανα άνω του αποκλεισμού. Το πλέον ευαίσθητο από αυτά τα όργανα είναι ο νωτιαίος μυελός. Η νευρολογική βλάβη είναι απόρροια του αποκλεισμού της αορτής, λόγω έλλειψης παράπλευρης κυκλοφορίας, και το μέγεθός της αυξάνει με την αύξηση της διάρκειας του αποκλεισμού. Η αναφερόμενη εμφάνιση νευρολογικής βλάβης (παραπληγία ή παραπάρεση) μετά από τέτοιες επεμβάσεις κυμαίνεται από 5-16%.¹⁻⁵ Η βλάβη του νωτιαίου μυελού είναι ακόμα πιο συχνή μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση αντικατάστασης αορτής για τύ-

που II θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα, με τα ποσοστά παραπληγίας να κυμαίνονται από 8-32%.⁶⁻⁹

Η ισχαιμία του νωτιαίου μυελού κατά τη διεγχειρητική περίοδο οφείλεται στην εμφάνιση υπότασης περιφερικά του αποκλεισμού, στη διακοπή της αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού από τις μεσοπλευρίες και τις οσφυϊκές αρτηρίες κάτωθεν του αποκλεισμού και στη θρόμβωση ή εμβολή των μεσοπλευρίων αρτηριών. Επιπλέον, η επαναιμάτωση με οξυγονωμένο αίμα μετά την ισχαιμία θα μπορούσε να επιδεινώσει τη βλάβη του νωτιαίου μυελού. Γενικά, οι μηχανισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για τη βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης είναι η διεγερ-

Επαινος

Επαθλο «Σωτήρης Παπασταμάτης» 2003

τική τοξικότητα (οφειλόμενη στα διεγερτικά αμινοξέα γλουταμικό και ασπαρτικό), ο θάνατος νευρικών κυττάρων, που ελέγχεται από το μονοξειδίο του αζώτου, η αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, ο σχηματισμός εικοσανοειδών, η φλεγμονή, η απόπτωση και η βλάβη που οφείλεται στις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.^{10,11} Πολυάριθμες μέθοδοι, τόσο φαρμακολογικές¹² όσο και μηχανικές,^{13,14} έχουν χρησιμοποιηθεί για να μειώσουν τη νευρολογική βλάβη, αλλά δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να υποδεικνύουν βέβαιη προστασία από τις νευρολογικές επιπλοκές.

Πρόσφατα, μελέτες σε πειραματικά μοντέλα μικρών ζώων έχουν δείξει μια ευεργετική δράση του ισχαιμικού preconditioning (IPC) (στα ελληνικά, θα μπορούσε να μεταφραστεί ως ισχαιμική προπόνηση) στην προστασία του νωτιαίου μυελού. Το IPC είναι μια διαδικασία, κατά την οποία μια μη βλαβερή ισχαιμική προσβολή μπορεί να αυξήσει την ανοχή ενός ιστού σε μια επικείμενη μεγαλύτερη ισχαιμική προσβολή. Το IPC είναι ένας ενδογενής κυτταρικός προστατευτικός μηχανισμός, ο οποίος έχει βρεθεί ότι αποτελεί ένα διασπαστικό φαινόμενο, με μια πρώιμη¹⁵ και μια όψιμη¹⁶ φάση προστασίας. Σε αυτή τη μελέτη επιχειρήθηκε η διερεύνηση της δράσης του IPC και, συγκεκριμένα, η ευεργετική δράση της όψιμης φάσης στην προστασία του νωτιαίου μυελού μετά από αποκλεισμό της κατιούσας θωρακικής αορτής. Έτσι, τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα του IPC εφαρμόστηκαν σε ένα πειραματικό μοντέλο μεγάλων θηλαστικών, το οποίο βρίσκεται πιο κοντά στην κλινική πράξη και προσφέρει μεγαλύτερη συσχέτιση με την πραγματική εκλεκτική επέμβαση για αντικατάσταση της θωρακικής αορτής, η οποία μπορεί να ακολουθήσει την προεγχειρητική αγγειογραφία του ασθενούς (κατά τη διάρκεια της οποίας θα μπορούσε να εφαρμοστεί το IPC). Σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα, τέτοιου είδους πείραμα δεν έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πειραματικό πρωτόκολλο

Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 24 χοίροι ανεξαρτήτως φύλου. Όλα τα πειραματόζωα ζύγισαν από 27–30 kg και χωρίστηκαν τυχαία σε τέσσερις ομάδες. Η ομάδα I (n=4) υποβλήθηκε σε ψευδή επέμβαση. Η ομάδα II (n=4) υποβλήθηκε σε αποκλεισμό της αορτής για 20 min, η ομάδα III (n=8) σε αποκλεισμό για 35 min και η ομάδα IV (n=8) σε αποκλεισμό για 20 min και μετά από 48 ώρες σε αποκλεισμό για 35 min. Όλα τα πειραματόζωα έτχχαν φροντίδας σύμφωνα με τις «οδηγίες για τη φροντίδα και τη χρησιμοποίηση των πειραματο-

ζώων» έτσι όπως έχει δημοσιευτεί από το National Institute of Health (NIH publication No 86–23, revised 1986) και το πειραματικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου.

Πειραματική προετοιμασία

Όλα τα πειραματόζωα αφέθηκαν νηστικά για 12 ώρες πριν από την επέμβαση. Στους χοίρους χορηγήθηκε προνάρκωση azepalone (4 mg/kg) και μετά από 20 min ketamine (5–10 mg/kg). Κατόπιν, τοποθετήθηκαν δύο φλεβικές γραμμές στα αυτιά των πειραματοζώων για ενδοφλέβια χορήγηση γενικής αναισθησίας και υγρών. Η γενική αναισθησία αποτελείται από thiopental 2,5% σε δόση 10–15 mg/kg και τα πειραματόζωα διασωληνώθηκαν και τους χορηγήθηκε ενδοφλέβια ketamine (1–2 mg/kg), atracurium (0,4–0,6 mg/kg και 0,1 mg/kg κάθε 20–30 min), fentanyl (1,5–8 µg/kg) και gentamicin sulfate (1 mg/kg). Η γενική αναισθησία διατηρήθηκε με sevoflurane 1–4%, ανάλογα με τη φάση του πειράματος. Οι πνεύμονες των πειραματοζώων αερίστηκαν με 100% οξυγόνο, με τη μερική πίεση οξυγόνου να διατηρείται >100 mmHg, τη μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ 35–45 mmHg και το pH εντός φυσιολογικών ορίων, όπως αυτά προέκυπταν από τακτές αναλύσεις αερίων αίματος. Όλα τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν πάνω σε μια θερμαινόμενη κουβέρτα και η θερμοκρασία του ορθού διατηρήθηκε μεταξύ 35,9 και 36,7 °C. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα καταγραφόταν συνεχώς μέσω ηλεκτροδίων τύπου βελόνας.

Κάτω από στείρες συνθήκες, η δεξιά μηριαία αρτηρία, η αριστερή έξω σφαγίτιδα φλέβα και η αριστερή κοινή καρωτίδα αρτηρία παρασκευάστηκαν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ηπαρίνης (300 IU/kg σε όλα τα πειραματόζωα) τα αγγεία αυτά καθετηριάστηκαν σύμφωνα με τη μέθοδο του Seldinger. Οι αρτηρίες καθετηριάστηκαν με θηκάρια 11 F, με σκοπό να παρέχουν συνεχή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (καρωτίδα αρτηρία: εγγύς και μηριαία αρτηρία: άπω του αποκλεισμού της αορτής). Η σφαγίτιδα φλέβα καθετηριάστηκε με καθετήρα 9 F. Ένας καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας 7 F προωθήθηκε από τη σφαγίτιδα φλέβα για την καλύτερη αιμοδυναμική παρακολούθηση και για ακριβέστερη χορήγηση υγρών κατά την ανάνηψη. Υπό παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και διατηρώντας τη συστολική πίεση πάνω από 90 mmHg, συλλεγόταν αίμα (7 mL/kg) σε έναν ασκό αιμοδοσίας που περιείχε κιτρικό οξύ, για την επαναχορήγηση του στα πειραματόζωα κατά την ανάνηψή τους μετά την αποκατάσταση της ροής στην αορτή.

Σε αυτό το πειραματικό μοντέλο, ο αποκλεισμός της αορτής πραγματοποιήθηκε με δύο μπαλόνια αποκλεισμού της αορτής μεγέθους 9 F (Occlusion balloon catheters, Medi-tech Boston Scientific®), τα οποία εισήχθησαν υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο. Το πρώτο εισήχθη μέσω της κοινής καρωτίδας αρτηρίας στην

κατιούσα θωρακική αορτή και αποσύρθηκε προς τα επάνω έως ότου επιτευχθεί αποκλεισμός της θωρακικής αορτής μεταξύ Θ_6 και Θ_8 διαστήματος. Το δεύτερο μπαλόνι εισήχθη μέσω της μηριαίας αρτηρίας στο δικασμό της αορτής στις δύο κοινές λαγόνιες αρτηρίες (ώστε να αποφευχθεί τυχόν παράπλευρη κυκλοφορία). Κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής και μία ώρα μετά την αποκατάσταση της αιματικής ροής, η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση (εγγύς, η αρτηριακή πίεση στο απομονωμένο τμήμα της αορτής και άπω του αποκλεισμού) και η θερμοκρασία του ορθού καταγράφονταν κάθε 5 min. Μετά τον αποκλεισμό της αορτής (στις ομάδες II, III και IV) τα μπαλόνια αποδιατάθηκαν και όλα τα πειραματόζωα ανένησαν με τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών (Ringer's lactate) και αυτόλογου αίματος. Διτανθρακικό νάτριο (1 mEq/kg) χορηγήθηκε για την αναπλήρωση του ελλείμματος βάσης και η αρτηριακή πίεση αποκαταστάθηκε με τη χορήγηση phenylephrine hydrochloride (0,1-0,2 mg σε bolus εγχύσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων λεπτών μετά την άρση του αποκλεισμού της αορτής). Μετά από 60 min επαναιμάτωσης, όλα τα πειραματόζωα ήταν αιμοδυναμικά σταθερά, χωρίς την ανάγκη χορήγησης επιπλέον υγρών ή φαρμάκων. Όλοι οι καθετήρες αφαιρέθηκαν από τα αγγεία και τα τραύματα συγκλείστηκαν κατά στρώματα, σύμφωνα με την ανατομία της περιοχής. Όταν τα πειραματόζωα ανέπνεαν αυτόματα, αποσωληνώθηκαν και τους χορηγήθηκε ενδοφλέβια άλλη μία δόση gentamicin sulfate (1 mg/kg). Τελικά, τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν στα κλουβιά τους για παρακολούθηση.

Τα πειραματόζωα της ομάδας I (ψευδής επέμβαση) υποβλήθηκαν στην παραπάνω διαδικασία, αλλά τα μπαλόνια αποκλεισμού της αορτής δεν διατάθηκαν. Τα πειραματόζωα της ομάδας IV υποβλήθηκαν σε δύο αποκλεισμούς αορτής, με χρονική διαφορά 48 ωρών μεταξύ τους. Πριν από κάθε αποκλεισμό της αορτής ελήφθη αίμα για αυτόλογη μετάγγιση μετά την άρση του αποκλεισμού.

Νευρολογική εκτίμηση

Στις 24, 48 και 120 ώρες μετά το τέλος του πειράματος, όλα τα πειραματόζωα εκτιμήθηκαν από έναν ανεξάρτητο παρατηρητή σύμφωνα με την κλίμακα του Tarlov¹⁷ (T_0 : σπαστική παραπληγία και καθόλου κινητικότητα των κάτω άκρων, T_1 : σπαστική παραπληγία και μικρή κινητικότητα των κάτω άκρων, T_2 : καλή κινητικότητα των κάτω άκρων, αλλά αδυναμία ορθοστάτησης, T_3 : ορθοστάτηση, αλλά αδυναμία κανονικής βάδισης και T_4 : κανονική βάδιση).

Ιστολογική μελέτη

Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν στις 120 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος με μια ενδοφλέβια υψηλή δόση sodium

pentobarbital και αμέσως ελήφθησαν τμήματα νωπιαίου μυελού για ιστολογική εξέταση στο οπτικό μικροσκόπιο. Οι κατώτερες θωρακικές μοίρες και ολόκληρες οι οσφυϊκές μοίρες των νωπιαίων μυελών μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα φορμόλης 10% για 120 ώρες πριν από τον εγκλεισμό τους σε κύβους παραφίνης. Τρεις αντιπροσωπευτικές τομές πάχους 7 μm ελήφθησαν από κάθε πειραματόζωο στο επίπεδο του O_1 σπονδύλου και η χρώση τους έγινε με αιματοξυλίνη-ηωσίνη. Ένας παθολογοανατόμος, ο οποίος δεν γνώριζε τη νευρολογική εικόνα των πειραματοζώων, εξέτασε τις τομές στο οπτικό μικροσκόπιο και μέτρησε το συνολικό αριθμό των κινητικών νευρώνων στο μισό της φαιάς ουσίας της κάθε τομής. Επίσης, ο βαθμός της φλεγμονώδους διήθησης βαθμολογήθηκε από 0-4 (πολύ υψηλός βαθμός φλεγμονής με πολύ μεγάλη αγγείωση και υπεραϊμία: βαθμός 0, υψηλός βαθμός φλεγμονής με μεγάλη αγγείωση και υπεραϊμία: βαθμός 1, μέτριος βαθμός φλεγμονής με μέτρια αγγείωση και με ή χωρίς υπεραϊμία: βαθμός 2, μικρός βαθμός φλεγμονής με μέτρια αγγείωση και με ή χωρίς υπεραϊμία: βαθμός 3, και καθόλου φλεγμονή με κανονική αγγείωση χωρίς υπεραϊμία: βαθμός 4).

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα εκφράζονταν ως μέσος όρος±διακύμανση του μέσου όρου ή μέσος όρος±σφάλμα του μέσου όρου, όπως αναφέρεται σε κάθε πίνακα. Η στατιστική εκτίμηση έγινε με τη χρήση του One-Way ANOVA test, για τη σύγκριση των πειραματικών μεταβλητών μεταξύ των διαφόρων ομάδων. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων στις τιμές Tarlov και στο βαθμό φλεγμονής αναλύθηκε με τη μη παραμετρική στατιστική δοκιμασία Kruskal-Wallis. Το επίπεδο σημαντικότητας P θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό, όταν είχε τιμή <0,05. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες έγιναν με το πρόγραμμα SPSS 8.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αιμοδυναμικές μετρήσεις

Τα πειραματόζωα όλων των ομάδων δεν διέφεραν όσον αφορά στις τιμές των αερίων του αρτηριακού αίματος. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων II, III και IV στις παραμέτρους της συστολικής αρτηριακής πίεσης εγγύς και άπω και του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής και της επαναιμάτωσης. Μεταξύ της ομάδας I και των ομάδων II, III και IV διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον καρδιακό ρυθμό και στη συστολική αρτηριακή πίεση εγγύς και άπω κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής. Δεν υπήρχε στατιστι-

κά σημαντική διαφορά στην αρτηριακή πίεση του απομονωμένου τμήματος της αορτής στις ομάδες II, III και IV, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Νευρολογική κατάσταση

Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 2. Όλα τα πειραματόζωα της ομάδας I (n=4) και της ομάδας II (n=4) είχαν φυσιολογική νευρολογική κατάσταση (Tarlov score 4) στις 24, 48 και 120 ώρες.

Στην ομάδα III (n=8), στις 24 ώρες, 2 πειραματόζωα (25%) είχαν Tarlov score 3, 5 πειραματόζωα (62,5%) είχαν Tarlov score 2 και 1 πειραματόζωο (12,5%) είχε Tarlov score 1. Στις 48 ώρες, 1 πειραματόζωο (12,5%) είχε Tarlov score 3, 6 πειραματόζωα (75%) είχαν Tarlov score 2 και 1 πειραματόζωο (12,5%) είχε Tarlov score 1, ενώ στις 120 ώρες 6 πειραματόζωα (75%) είχαν Tarlov score 2 και 2 πειραματόζωα (25%) είχαν Tarlov score 1.

Στην ομάδα IV (n=8), όλα τα πειραματόζωα είχαν φυσιολογική νευρολογική κατάσταση (Tarlov score 4) στις 24 και 48 ώρες μετά από τον πρώτο αποκλεισμό της αορτής, διάρκειας 20 min. Οι υπόλοιπες μετρήσεις έγιναν μετά από τη συμπλήρωση του δεύτερου αποκλεισμού της αορτής, διάρκειας 35 min (πίνακες 2, 3,

4). Στις 24 ώρες, όλα τα πειραματόζωα είχαν φυσιολογική νευρολογική κατάσταση (Tarlov score 4). Στις 48 ώρες, 6 πειραματόζωα (75%) είχαν Tarlov score 4 και 2 πειραματόζωα (25%) είχαν Tarlov score 3, ενώ στις 120 ώρες 2 πειραματόζωα (25%) είχαν Tarlov score 4 και 6 πειραματόζωα (75%) είχαν Tarlov score 3. Στατιστικά σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε στη νευρολογική κατάσταση μεταξύ της ομάδας III και των ομάδων I, II και IV, στις 24, 48 και 120 ώρες (P<0,001).

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα στις 24 και 120 ώρες μετά το τέλος του πειράματος, παρατηρήθηκε μια επιδείνωση στο μέσο Tarlov score στις ομάδες III και IV. Αυτή η επιδείνωση ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στην ομάδα IV (P=0,014, Wilcoxon test) και όχι στην ομάδα III (P=0,083, Wilcoxon test).

Ιστολογική εκτίμηση

Τα αποτελέσματα της καταμέτρησης των νευρώνων στο μισό της φαιάς ουσίας φαίνονται στον πίνακα 3. Σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης που αναφέρθηκε παραπάνω, τα πειραματόζωα της ομάδας III είχαν τη χειρότερη βαθμολογία (74±9 κινητικούς νευρώνες, 1,63±0,42 βαθμό φλεγμονής) σε σύγκριση με την ομά-

Πίνακας 1. Συστολική αρτηριακή πίεση (SAP) εγγύς και άπω (mmHg), θερμοκρασία ορθού (°C) και καρδιακή συχνότητα (παλμοί/min) πριν από τον αποκλεισμό, κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού και κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. AISP: Αρτηριακή πίεση στο απομονωμένο τμήμα της αορτής (mmHg). Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος±διακύμανση του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-Way ANOVA test.

	Πριν από τον αποκλεισμό				Αποκλεισμός αορτής					Επαναιμάτωση			
	Εγγύς SAP	Άπω SAP	Θερμοκρασία ορθού	Καρδιακή συχνότητα	Εγγύς SAP	Άπω SAP	AISP	Θερμοκρασία ορθού	Καρδιακή συχνότητα	Εγγύς SAP	Άπω SAP	Θερμοκρασία ορθού	Καρδιακή συχνότητα
Ομάδα I	108±4	113±4	36,6±0,4	97±11	108±6	112±5	-	36,4±0,2	103±10	109±3	108±5	36,3±0,3	110±12
Ομάδα II	106±8	109±7	36,8±0,2	83±41	178±12	12±2	14±2	36,4±0,2	178±16	111±6	106±10	36,3±0,2	117±24
Ομάδα III	114±6	112±8	36,5±0,3	98±16	180±8	12±2	14±3	36,2±0,3	172±15	108±8	107±9	36,1±0,2	117±19
Ομάδα IV	108±5	112±5	36,7±0,2	87±10	182±7	12±3	14±2	36,3±0,2	176±13	111±7	106±7	36,2±0,2	123±19
	P=0,111	P=0,829	P=0,182	P=0,516	P<0,001	P<0,001	P=0,087	P=0,053	P<0,001	P=0,203	P=0,687	P=0,075	P=0,066

Πίνακας 2. Tarlov scores στις 24, 48 και 120 ώρες μετά από το τέλος του πειράματος. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος±σφάλμα του μέσου όρου και η στατιστική ανάλυση έγινε με τη μη παραμετρική δοκιμασία Kruskal-Wallis (AOC: Αποκλεισμός της αορτής, IPC: Ισχαιμικό preconditioning).

	24 ώρες	48 ώρες	120 ώρες
Ομάδα I (n=4) (ψευδής επέμβαση)	4,00±0,00	4,00±0,00	4,00±0,00
Ομάδα II (n=4) (20 min AOC)	4,00±0,00	4,00±0,00	4,00±0,00
Ομάδα III (n=8) (35 min AOC)	2,13±0,23	2,00±0,19	1,75±0,16
Ομάδα IV (n=8) (όψιμο IPC)	4,00±0,00	3,75±0,16	3,25±0,16
	P<0,001	P<0,001	P<0,001

Πίνακας 3. Αριθμός των κινητικών νευρώνων στο μισό της φαιάς ουσίας και βαθμός φλεγμονής. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος±διακύμανση του μέσου όρου (αριθμός νευρώνων) και ως μέσος όρος±σφάλμα του μέσου όρου (βαθμός φλεγμονής) και η στατιστική ανάλυση έγινε με το One-Way ANOVA test για τον αριθμό των κινητικών νευρώνων και με τη μη παραμετρική δοκιμασία Kruskal-Wallis για το βαθμό της φλεγμονής (AOC: Αποκλεισμός της αορτής, IPC: Ισχαιμικό preconditioning).

	Αριθμός νευρώνων	Βαθμός φλεγμονής
Ομάδα I (n=4) (ψευδής επέμβαση)	179±7	4,00±0,00
Ομάδα II (n=4) (20 min AOC)	172±10	4,00±0,00
Ομάδα III (n=8) (35 min AOC)	74±9	1,63±0,42
Ομάδα IV (n=8) (όψιμο IPC)	104±17	2,88±0,23
	P < 0,001	P < 0,001

δα I (179±7 κινητικούς νευρώνες, 4,00±0,00 βαθμό φλεγμονής), την ομάδα II (172±10 κινητικούς νευρώνες, 4,00±0,00 βαθμό φλεγμονής) και την ομάδα IV (104±17 κινητικούς νευρώνες, 2,88±0,23 βαθμό φλεγμονής) και αυτές οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές (P<0,05).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βλάβη του νωτιαίου μυελού λόγω μειωμένης αιμάτωσης μετά από μια επιτυχημένη επέμβαση στη θωρακική αορτή παραμένει μια δυνητικά καταστρεπτική και απρόβλεπτη επιπλοκή. Ο αποκλεισμός της κατιούσας θωρακικής αορτής έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη ροή αίματος στο νωτιαίο μυελό σε μια ποικιλία πειραματικών μοντέλων και αυτή η δράση έχει εξακριβωθεί και στον άνθρωπο. Διάφορες στρατηγικές προστασίας έχουν αναπτυχθεί, αποσκοπώντας είτε στη διατήρηση της αιμάτωσης είτε στην αύξηση της ισχαιμικής ανοχής του νωτιαίου μυελού. Παρά τις πολλές προσπάθειες, καμιά μέθοδος δεν έχει καταφέρει να προστατέψει ολοκληρωτικά από την εμφάνιση παραπληγίας.

Ένα βραχύ επεισόδιο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης μπορεί να επιφέρει προστασία έναντι των βλαπτικών επιδράσεων μιας επακόλουθης σοβαρής ισχαιμικής προσβολής, ένα φαινόμενο το οποίο αναφέρεται ως ισχαιμικό preconditioning (IPC). Μελέτες που εξετάζουν το χρόνο που απαιτείται για την εμφάνιση της προστασίας λόγω του IPC, έχουν αποκαλύψει δύο διαφορετικούς χρονικά και μηχανιστικά τύπους προστασίας. Οι προστατευτικές δράσεις μιας προηγούμενης βραχείας ισχαιμίας γίνονται εμφανείς μέσα σε μερικά λεπτά μετά την αρχική προσβολή και αυτή η ικανότητα για προστασία διατηρείται για περίπου 1-2 ώρες, μετά από τις οποίες η ευαισθησία του ιστού στην ισχαιμία επιστρέφει στο φυσιολογικό. Αυτή η πρώιμη και παροδική προστασία αναφέρεται ως πρώιμο IPC ή οξεία φάση IPC.¹⁸ Επιπλέον της βραχείας διάρκειας προστασίας λόγω του IPC, υπάρχει και ένας προσαρμοστικός μηχανισμός που καθιστά και πάλι το όργανο που έχει δεχθεί τη βραχεία ισχαιμία ανθεκτικό σε ακόλουθη μεγαλύτερη ισχαιμία στις 24 ώρες ή και περισσότερο μετά από την αρχική προσβολή και αυτή η κατάσταση μπορεί να παραμείνει για μερικές ημέρες. Αυτή η μορφή IPC αναφέρεται ως όψιμο IPC ή καθυστερημένη φάση IPC.¹⁹ Το όψιμο preconditioning έχει εφαρμοστεί στην καρδιά, στον εγκέφαλο, στο νεφρό, στο έντερο και στους σκελετικούς μυς, ενδεικτικό του γεγονότος ότι το όψιμο IPC ίσως αποτελεί ένα γενικότερο μηχανισμό που απαντάται σε όλα τα όργανα.²⁰

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε εάν η όψιμη φάση του IPC μπορούσε να αναπαραχθεί μετά από ένα μικρής διάρκειας αποκλεισμό της κατιούσας θωρακικής αορτής του χοίρου και να μειώσει τη βλάβη του νωτιαίου μυελού. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία που εκτιμά το όψιμο IPC στους χοίρους.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει μια ευεργετική επίδραση του IPC στην ισχαιμική βλάβη του νωτιαίου μυελού. Οι Matsuyama et al²¹ ήταν οι πρώτοι που εκτίμησαν το όψιμο IPC σε ένα πειραματικό μοντέλο σκύλων. Στην ομάδα του IPC διενεργήθηκε για 20 min

Πίνακας 4. Tarlov scores στις 24, 48 και 120 ώρες, αριθμός νευρώνων στο μισό της φαιάς ουσίας και βαθμός φλεγμονής στην ομάδα IV (όψιμο IPC) και στην ομάδα III. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος±σφάλμα του μέσου όρου, εκτός από τον αριθμό των νευρώνων (μέσος όρος±διακύμανση του μέσου όρου). Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U, εκτός από τη σύγκριση του αριθμού των νευρώνων (Independent-Samples T Test) (AOC: Αποκλεισμός της αορτής, IPC: Ισχαιμικό preconditioning).

	Tarlov score 24 ώρες	Tarlov score 48 ώρες	Tarlov score 120 ώρες	Αριθμός νευρώνων	Βαθμός φλεγμονής
Ομάδα III (n=8) (35 min AOC)	2,13±0,23	2,00±0,19	1,75±0,16	74±9	1,63±0,42
Ομάδα IV (n=8) (όψιμο IPC)	4,00±0,00	3,75±0,16	3,25±0,16	104±17	2,88±0,23
	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P=0,001	P=0,038

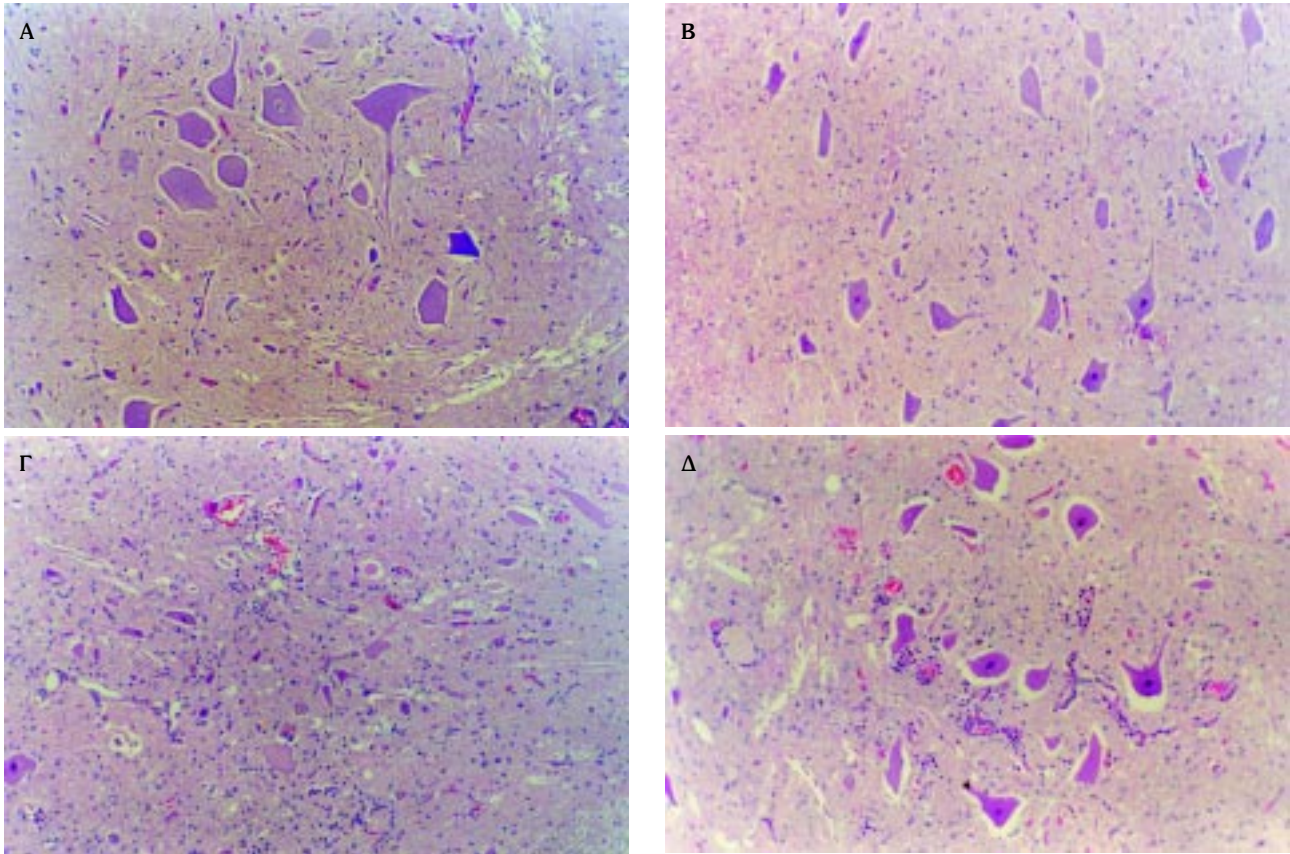
cross-clamping της αορτής, το οποίο επαναλήφθηκε μετά από 48 ώρες για άλλα 60 min. Τα πειραματόζωα με IPC είχαν καλύτερη νευρολογική κατάσταση από την ομάδα ελέγχου, ωστόσο παρακολούθηθηκαν μόνο για 24 ώρες μετά από την ισχαιμική προσβολή. Οι Sakurai et al,²² σε ένα πειραματικό μοντέλο κουνελιών με αποκλεισμό της αορτής κάτωθεν των νεφρικών αρτηριών, έδειξαν ότι τα πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε 10 min IPC προστατεύτηκαν από την ακόλουθη ισχαιμική προσβολή διάρκειας 15 min, η οποία εφαρμόστηκε 48 ώρες αργότερα. Ωστόσο, έγινε μία μόνο νευρολογική εξέταση στις 7 ημέρες μετά το τέλος του πειράματος και δεν μελετήθηκε η πορεία της νευρολογικής βλάβης και της ανάρρωσης. Οι Abraham et al¹⁶ εκτίμησαν τη δράση του όψιμου IPC σε ένα πειραματικό μοντέλο αρουραίων. Τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε 2 ή 5 min βραχεία ισχαιμία και 48 ώρες αργότερα σε αποκλεισμό της κατιούσας θωρακικής αορτής για 10 min. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν μια νευρολογική κλίμακα με 4 διαβαθμίσεις και μια με 15 διαβαθμίσεις. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μικρότερη νευρολογική βλάβη στην ομάδα με 5 min IPC, ειδικά όσον αφορά στη βελτίωση της καθυστερημένης νευρολογικής βλάβης. Σε αντίθεση με αυτές τις μελέτες, που δείχνουν την ευεργετική επίδραση του IPC, οι de Haan et al²³ απέτυχαν να μειώσουν τη βλάβη του νωτιαίου μυελού σε ένα πειραματικό μοντέλο κουνελιών με 6 min IPC και 26 min αποκλεισμού της αορτής κάτωθεν των νεφρικών αρτηριών 24 ώρες αργότερα.

Η προστασία που παρέχεται από το IPC εξαρτάται από τη διάρκεια της πρώτης ισχαιμικής προσβολής, το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ βραχείας και ακολουθούμενης ισχαιμίας, καθώς και από τη βαρύτητα της επακόλουθης ισχαιμίας. Σημαντικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παραπληγία σε πειραματικά μοντέλα χοίρων επισυμβαίνει όταν η διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής είναι ίση ή μεγαλύτερη των 30 min.^{24,25} Συνεπώς, η αορτή αποκλείστηκε για 20 min για IPC του νωτιαίου μυελού και επιβεβαιώθηκε ότι αυτή η διάρκεια ισχαιμίας δεν αποτελεί ισχαιμική απειλή για το νωτιαίο μυελό, επειδή όλα τα πειραματόζωα (ομάδα II) εμφάνιζαν φυσιολογική νευρολογική κατάσταση και πλήρη απουσία αλλοιώσεων στην ιστολογική εκτίμηση του νωτιαίου μυελού (εικ. 18). Το πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας του νωτιαίου μυελού αναπτύχθηκε έτσι, ώστε να παράγει ένα βαθμό παραπληγίας που να είναι μικρότερος από 100%, όπως ακριβώς συμβαίνει στην κλινική πράξη. Αξιοσημείωτο είναι ότι η αρτηριακή πίεση στο απομονωμένο τμήμα της αορτής ήταν κατά μέσο όρο 14 mmHg, γεγονός που υποδηλώνει την απουσία σημαντικής αι-

ματικής ροής σε αυτό το τμήμα της αορτής στα 20 πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε αποκλεισμό της αορτής.

Ο αποκλεισμός της κατιούσας θωρακικής αορτής με καθετήρες-μπαλόνια, όπως έγινε σε αυτό το πείραμα, έχει πολλά πλεονεκτήματα για τη μελέτη των παθολογικών αλλαγών που οφείλονται στην ισχαιμία του νωτιαίου μυελού. Η χειρουργική διαδικασία είναι απλή, γίνεται γρήγορα και είναι λιγότερο επιβαρυντική από ό,τι το cross-clamping της αορτής μετά από θωρακотоμή. Η ειδικότερη χρησιμότητα αυτού του πειραματικού μοντέλου, σε σύγκριση με άλλα, είναι ότι προσφέρει καλύτερη συσχέτιση με πιθανή εκλεκτική χειρουργική παρέμβαση 2 ημέρες μετά από αγγειογραφία, επειδή όλες αυτές οι διαδικασίες διενεργούνται μέσα από καθετήρες. Το μπαλόνι εκτείνεται σε μήκος δύο μεσοσπονδύλιων διαστημάτων (Θ_5 - Θ_8) μέσα στην αορτή και αποκλείει τις μεσοπλευρίες αρτηρίες στο συγκεκριμένο τμήμα της αορτής. Αυτός ο αποκλεισμός των μεσοπλευριών αρτηριών ίσως να έχει ευεργετική επίδραση στην αιμάτωση του νωτιαίου μυελού, επειδή αποφεύγονται φαινόμενα υποκλοπής αίματος. Παρόλα αυτά, όλα τα πειραματόζωα της ομάδας III παρουσίασαν νευρολογικές επιπλοκές. Αποκλείστηκε η επίδραση της υποθερμίας και της υπέρτασης, επειδή σε όλες τις ομάδες τα πειραματόζωα εμφάνιζαν παρόμοιες θερμοκρασίες ορθού και αρτηριακές πιέσεις.

Η διαφορά στην κατανομή των νευρώνων που χάνονται στον ισχαιμικό νωτιαίο μυελό παρουσιάζει ενδιαφέρον. Οι νευρώνες που βρίσκονται στις κεντρικές περιοχές της φαιάς ουσίας, μια περιοχή που είναι γνωστό ότι υφίσταται τη μεγαλύτερη ισχαιμική προσβολή, ίσως πεθαίνουν πρώτοι, μετά από σημαντική ανεπάρκεια της κυτταρικής μεμβράνης και νέκρωση. Σε συμφωνία με αυτή τη θεωρία, η απώλεια των νευρώνων στα πειραματόζωα της ομάδας III ήταν περισσότερο εκτεταμένη στις κεντρικές περιοχές της φαιάς ουσίας, εύρημα που επικυρώνει την επάρκεια του συγκεκριμένου πειραματικού μοντέλου. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των λευκοκυττάρων και της παθογένεσης και της έκτασης της ισχαιμικής βλάβης.²⁶ Φλεγμονώδη κύτταρα είναι υπεύθυνα για την ισχαιμική φλεγμονώδη βλάβη, επειδή βρίσκονται στις περιοχές των κινητικών νευρώνων και είτε έχουν άμεση φαγοκυτταρική δράση, είτε εκκρίνουν τοξίνες με κυτταροτοξική δράση.²⁷ Επίσης, η απόπτωση²⁸⁻³⁰ έχει δειχθεί ότι αποτελεί σημαντικό μηχανισμό κυτταρικού θανάτου στον ισχαιμικό νωτιαίο μυελό. Η μερική διατήρηση των νευρώνων και η μείωση της φλεγμονής στην ομάδα του IPC υποδεικνύουν έναν πιθανό ρόλο του IPC στην προστασία από την ε-



Εικόνα 1. Αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες από τομές οσφυϊκής μοίρας νωτιαίου μυελού με τη χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης. Καμία νευρολογική βλάβη δεν βρέθηκε στα πειραματόζωα της ομάδας I με ψευδή επέμβαση (α) και της ομάδας II με 20 min αποκλεισμό της αορτής (β). 120 ώρες μετά από 35 min ισχαιμίας περίπου το 60% των κινητικών νευρώνων στη φαιά ουσία έχει χαθεί στην ομάδα III, ενώ η φλεγμονώδης διήθηση είναι εμφανής (γ). 120 ώρες μετά από 35 min ισχαιμίας στην ομάδα IV με IPC, περίπου το 40% των κινητικών νευρώνων έχει χαθεί, ενώ ο βαθμός φλεγμονής είναι μικρότερος (δ). (Πραγματική μεγέθυνση $\times 330$).

νεργοποίηση των ουδετεροφίλων και την απόπτωση μετά από αναστρέψιμη ισχαιμία του νωτιαίου μυελού.

Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι 59% των νευρώνων στα πειραματόζωα της ομάδας III χάθηκαν και ο βαθμός της φλεγμονής επιδεινώθηκε κατά 59% σε σχέση με το φυσιολογικό, ευρήματα που υποδηλώνουν ότι η νευρολογική βλάβη, όπως αποτιμάται από το Tarlov score (μείωση 56%), ήταν έγκυρη. Επιπλέον, στα πειραματόζωα της ομάδας IV με IPC, 42% των νευρώνων χάθηκαν, ο βαθμός της φλεγμονής επιδεινώθηκε κατά 38% και το Tarlov score στις 120 ώρες μειώθηκε μόνο κατά 19%. Ίσως τα αποτελέσματα αυτά να ήταν διαφορετικά, εάν είχαν χρησιμοποιηθεί περισσότερο σύνθετες νευρολογικά εκτιμήσεις, όπως ακριβώς στη μελέτη του Abraham.¹⁶ Ένα Tarlov score 3 σημαίνει ότι το πειραματόζωο είναι ικανό να σταθεί όρθιο και να περπατήσει (όπως στην ομάδα IV με IPC), ενώ ένα Tarlov score 2 (ομάδα III) σημαίνει ότι το πειραματόζωο δεν μπορεί να σταθεί όρθιο, γεγονός που υποσημαίνει μια θεμελιώδη κλινική

διαφορά. Όλες αυτές οι παρατηρήσεις έγιναν εμφανείς στη μελέτη, επειδή τα πειραματόζωα παρακολουθήθηκαν για 120 ώρες. Αν και όλα τα πειραματόζωα της ομάδας IV με IPC είχαν Tarlov score 4 στις 24 ώρες (όπως και στη μελέτη των Matsuyama et al²¹), όταν παρατηρήθηκαν στις 120 ώρες διαπιστώθηκε μερική μόνο προστασία ενάντια στη βλάβη του νωτιαίου μυελού. Παρόλα αυτά, η νευρολογική τους κατάσταση ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη σε σχέση με την ομάδα III στις 120 ώρες (πίν. 4). Βεβαίως, ολοκληρωμένη προστασία από αυτή τη βλάβη δεν επιτεύχθηκε στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο, όπου η ιστοπαθολογία μπορεί ή όχι να συσχετίζεται με τη νευρολογική κατάσταση.

Η μείωση της βλάβης του νωτιαίου μυελού με τη χρήση του IPC, όπως διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη, αποτελεί το πρώτο βήμα στην κατανόηση του μηχανισμού της νευρολογικής βλάβης και της παρεμπόδισής της από το IPC. Μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη από το εργαστήριό μας έχουν εκτιμήσει τις ιστολογικές αλ-

λαγές στο νωτιαίο μυελό μετά από πρώιμο ισχαιμικό preconditioning και γίνεται προσπάθεια ερμηνείας του μηχανισμού της προστασίας, μετρώντας τις αλλαγές στην παραγωγή πρωτεϊνών λόγω της άμεσης και πρώιμης ενεργοποίησης γονιδίων, με την εφαρμογή ανοσοϊστοχημικών χρώσεων για Bcl-2 και Bax πρωτεΐνες. Ο απότερος σκοπός των παραπάνω μελετών είναι η αναπαρα-

γωγή φαρμακευτικού preconditioning χωρίς τη χρήση μιας βραχείας ισχαιμίας 48 ώρες πριν από την επέμβαση.

Συμπερασματικά, στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι το όψιμο IPC μειώνει τη νευρολογική βλάβη. Παρόλα αυτά, ίσως είναι αναγκαία η χρήση επιπλέον συνδυασμών θεραπευτικών μεθόδων, με σκοπό να επιτευχθεί η πλήρης προστασία από την ισχαιμική νευρολογική βλάβη.

ABSTRACT

Late ischemic preconditioning reduces spinal cord injury after descending thoracic aortic occlusion

I.K. TOUMPOULIS,¹ C.E. ANAGNOSTOPOULOS,¹ V.D. MALAMOU-MITSIS²

¹Department of Cardiac Surgery, ²Department of Pathology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(3):253–261

OBJECTIVE Ischemic preconditioning has been found to protect various organs from subsequent ischemic insult. In this study it was investigated whether late ischemic preconditioning reduces spinal cord injury after descending thoracic aortic occlusion. **METHOD** The experiment used 24 pigs (27–30 kg), randomly divided into four groups, I, II, III and IV. The group I (n=4) animals underwent a sham operation, group II (n=4) underwent aortic occlusion for 20 minutes, group III aortic occlusion for 35 minutes and in group IV (n=8) aortic occlusion for 20 minutes and 48 hours later for 35 minutes (late ischemic preconditioning). Aortic occlusion was performed by using two occlusion balloon catheters under fluoroscopic guidance at T₆–T₈ and at the aortic bifurcation. The neurologic evaluation was made according to the Tarlov scale (0–4) at 24, 48 and 120 hours. Lumbar spinal cord specimens were examined histologically with hematoxylin-eosin stain at 120 hours, the number of neurons was counted and the presence of inflammation was scored (0–4, 4: no inflammation). Statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis test. **RESULTS** Group IV had a better neurologic outcome at 24, 48 and 120 hours in comparison to group III (P<0.001), although at 120 hours after the end of the experiment the neurologic outcome was worse than that at 24 hours (P=0.014). Histologic findings were proportional to the neurologic test scores, with the more severe and extensive gray matter damage in the group III animals (number of neurons P<0.001, and grade of inflammation P<0.001). **CONCLUSIONS** Ischemic preconditioning (late phase 48 hours after the first occlusion) reduces spinal cord injury after descending thoracic aortic occlusion, as estimated by the Tarlov score and histopathological appearances.

Key words: Aneurysm, Aortic occlusion, Aortic occlusion ischemia, Preconditioning, Spinal cord

Βιβλιογραφία

1. CAMBRIA RP, DAVISON JK, CARTER C, BREWSTER DC, CHANG Y, CLARK KA ET AL. Epidural cooling for spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair: A five-year experience. *J Vasc Surg* 2000, 31:1093–1102
2. ESTRERA AL, MILLER CC III, HUYNCH TT, PORAT E, SAFI HJ. Neurologic outcome after thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 2001, 72:1225–1230
3. BAVARIA JE, WOO YJ, HALL RA, CARPENTER JP, GARDNER TJ. Retrograde cerebral and distal aortic perfusion during ascending and thoracoabdominal aortic operations. *Ann Thorac Surg* 1995, 60:345–352
4. SVENSSON LG, CRAWFORD ES, HESS KR, COSELLI JS, SAFI HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1993, 17:357–368
5. GRIEPP RB, ERGIN MA, GALLA JD, LANSMAN S, KHAN N, QUINTANA C ET AL. Looking for the artery of Adamkiewicz: a quest to minimize paraplegia after operations for aneurysms of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 112:1202–1213
6. ACHER CW, WYNN MM, HOCH JR, KRANNER PW. Cardiac function is a risk factor for paralysis in thoracoabdominal aortic replacement. *J Vasc Surg* 1998, 27:821–828

7. GILLING-SMITH GL, WORSWICK L, KNIGHT PF, WOLFE JH, MANSFIELD AO. Surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysm: 10 years' experience. *Br J Surg* 1995, 82:624–629
8. KOUCHOUKOS NT, MASETTI P, ROKKAS CK, MURPHY SF, BLACKSTONE EH. Safety and efficacy of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 2001, 72:699–707
9. COSELLI JS, LeMAIRE SA, CONKLIN LD, KOKSOY C, SCHMITTLING ZC. Morbidity and mortality after extent II thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 2002, 73:1107–1116
10. SASTRY PS, RAO KS. Apoptosis and the nervous system. *J Neurochem* 2000, 74:1–20
11. NEUMAR RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med* 2000, 36:483–506
12. DE HAAN P. Pharmacologic adjuncts to protect the spinal cord during transient ischemia. *Semin Vasc Surg* 2000, 13:264–271
13. SAFI HJ, HESS KR, RANDEL M, ILIOPOULOS DC, BALDWIN JC, MOOTHA RK ET AL. Cerebrospinal fluid drainage and distal aortic perfusion: reducing neurologic complications in repair of thoracoabdominal aortic aneurysm types I and II. *J Vasc Surg* 1996, 23:223–228
14. SAFI HJ, MILLER CC III, CARR C, ILIOPOULOS DC, DORSAY DA, BALDWIN JC. Importance of intercostal artery reattachment during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1998, 27:58–66
15. ZVARA DA, COLONNA DM, DEAL DD, VERNON JC, GOWDA M, LUNDELL JC. Ischemic preconditioning reduces neurologic injury in a rat model of spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg* 1999, 68:874–880
16. ABRAHAM VS, SWAIN JA, FORGASH AJ, WILLIAMS BL, MUSULIN MM. Ischemic preconditioning protects against paraplegia after transient aortic occlusion in the rat. *Ann Thorac Surg* 2000, 69:475–479
17. TARLOV IM. *Spinal cord compression: mechanisms of paralysis and treatment*. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1957:147
18. KORTHUIS RJ, GUTE DC, CEPINSKA G, KVIETYS PR. Cellular mechanisms of acute versus delayed preconditioning. *Pathophysiology* 1998, 5:35–48
19. BOLLI R. The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000, 87:972–983
20. RAEBURN CD, CLEVELAND JC, ZIMMERMAN MA, HARKEN AH. Organ preconditioning. *Arch Surg* 2001, 136:1263–1266
21. MATSUYAMA K, CHIBA Y, IHAYA A, KIMURA T, TANIGAWA N, MURAOKA R. Effect of spinal cord preconditioning on paraplegia during cross-clamping of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 1997, 63:1315–1320
22. SAKURAI M, HAYASHI T, ABE K, AOKI M, SADAHIRO M, TABAYASHI K. Enhancement of heat shock protein expression after transient ischemia in the preconditioned spinal cord of rabbits. *J Vasc Surg* 1998, 27:720–725
23. DE HAAN P, VANICKY I, JACOBS MJ, BAKKER O, LIPS J, MEYLAERTS SA ET AL. Effect of ischemic pretreatment on heat shock protein 72, neurologic outcome, and histopathologic outcome in a rabbit model of spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000, 120:513–519
24. PARRINO PE, KRON IL, ROSS SD, SHOCKEY KS, FISHER MJ, GAUGHEN JR ET AL. Retrograde venous perfusion with hypothermic saline and adenosine for protection of the ischemic spinal cord. *J Vasc Surg* 2000, 32:171–178
25. CASSADA DC, TRIBBLE CG, GANGEMI JJ, LINDEN J, OKUSA DR, RIEGER J ET AL. Adenosine A2a agonist reduces paralysis after thoracic aortic occlusion: correlation with A2a receptor expression on motor neurons. Presented to the Society for Thoracic Surgeons, 38th Annual Meeting, Florida, USA, 2002
26. CARDEN DL, GRANGER DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000, 190:255–266
27. TURKOZ A, TURKOZ R, YORUKOGLU K, ONAT U, SAGYROGLU E, SAGBAN M. Evaluation of pentoxifylline in experimental spinal cord ischemia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997, 12:648–653
28. HAYASHI T, SAKURAI M, ABE K, SADAHIRO M, TABAYASHI K, ITOYAMA Y. Apoptosis of motor neurons with induction of caspases in the spinal cord after ischemia. *Stroke* 1998, 29:1007–1012
29. MACKEY ME, WU Y, HU R, DeMARO JA, JACQUIN MF, KANELLOPOULOS GK ET AL. Cell death suggestive of apoptosis after spinal cord ischemia in rabbits. *Stroke* 1997, 28:2012–2017
30. SAKURAI M, HAYASHI T, ABE K, SADAHIRO M, TABAYASHI K. Delayed and selective motor neuron death after transient spinal cord ischemia: a role of apoptosis? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998, 115:1310–1315

Corresponding author:

I.K. Toumpoulis, Department of Cardiac Surgery, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece
 e-mail: toumpoul@otenet.gr

